

Elektronenmikroskopische und morphometrische Untersuchungen an der menschlichen Nebenniereprinde im Normalzustand und bei Conn- und Cushing-Syndrom

Ifeanyichukwu Felix Ugwunze

1972

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. H. B r e d t

Elektronenmikroskopische und morphometrische Untersuchungen an der menschlichen Nebennierenrinde im Normalzustand und bei Conn- und Cushing-Syndrom

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Ifeanyichukwu Felix Ugwunze

Oba/Nigeria

Mainz 1972

Dekan: Professor Dr. A. Mayet

Referent: Professor Dr. H. Bredt

Tag der mündlichen Prüfung: 7.7.1972

Gesamtherstellung: DITTERS BÜRODIENST
6501 Heidesheim/Rh.
Ruf 06132 / 5711



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. MATERIAL UND METHODE DER ELEKTRO- NEN- UND LICHTMIKROSKOPIE	2
III. MORPHOLOGISCHE ERGEBNISSE	
1. Ultrastruktur der normalen menschlichen Nebennierenrinde	3 - 11
2. Ultrastruktur der Nebennieren- rinde bei diffuser Hyperplasie der Zona fasciculata mit dem kli- nischen Bild einer Kombination zwischen Conn- und Cushing-Syndrom	12 - 18
3. Ultrastruktur der Nebennieren- rinde bei Nebennierenrindenadenom mit dem klinischen Bild eines reinen Cushing-Syndroms	18 - 22
IV. MORPHOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN	23 - 43
V. BESPRECHUNG DER BEFUNDE	44 - 48
VI. ZUSAMMENFASSUNG	49 - 50
VII. LITERATURVERZEICHNIS	51 - 57
VIII. LEBENSLAUF	58

I. EINLEITUNG

Während die Ultrastruktur der Nebennierenrinde von Tieren sowohl im Normalzustand als auch bei verschiedenen experimentell erzeugten Funktionszuständen eingehend untersucht worden ist (LEVER 1956, ZELANDER 1959, MÖLBERT und ARNESEN 1960, SABATINI und DE ROBERTIS 1961, PROBST und MÜLLER 1966, ASWOOTH, RACE und MOLLENHAUER 1959, YAMORI, MATSUURA und SAKOMOTO 1961, SCHWARZ, MERKER und SUCHOWSKY 1962, BROWISZ 1964, GIACOMELLI, WIENER und SPIRO 1965, YATES 1966, RHODIN 1971) liegen über die Ultrastruktur der menschlichen Nebenniere nur wenige Mitteilungen vor. Außer Untersuchungen von CARR (1961), betreffen die elektronenmikroskopischen Befunde an der menschlichen Nebenniere Organe, die sich im Zustand der Überfunktion im Sinne eines Conn-Syndroms (PROBST 1965, CERVOS-NAVARRO 1965), adreno-genitalen Syndroms (CERVOS-NAVARRO, BAYER, CALVO und TONUTTI 1964) oder Cushing-Syndroms (HOLZMANN und LANGE 1966) befanden. Vergleichende elektronenmikroskopische und morphometrische Untersuchungen bei Funktionszuständen, die dem Cushing- und Conn-Syndrom entsprechen mit der nicht krankhaft veränderten menschlichen Nebenniere, liegen nicht vor.

II. MATERIAL UND METHODE DER ELEKTRONEN- UND

LICHTMIKROSKOPIE

Sofort nach der operativen Entnahme wurden die Nebennieren so zerlegt, daß jeweils korrespondierende Rindenabschnitte der licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchung zugeführt werden konnten. Färbung der lichtmikroskopischen Schnitte nach Formalinfixierung mit Hämatoxylin-Eosin, PAS (Periodic acid Schiff's Reaction), van Gieson und Sudanrot. Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurden Gewebsblöcke von etwa 1 mm Kantenlänge in 4,5 %-igem mit Cacodylatpuffer auf ein pH-Wert von 7,3 eingestellten Glutaraldehyd 2 Stunden lang fixiert. Danach 24 Stunden Spülung in Sucrose-Puffer pH 7,5. Nachfixierung in 2 %-igem OsO_4 . Entwässerung in aufsteigender Aceton-Reihe. Einbettung in Durcupan ACM (Fluka). Anfertigung der Dünnschnitte auf Ultramikrotom LKB und Porter-Blum MTI. Schnittkontrastierung mit gesättigter Uranylacetat-Lösung in 70 %-igem Methylalkohol und wässriger Bleicitratlösung. Untersuchung der Schnitte im Siemens Elmiskop I.

III. MORPHOLOGISCHE ERGEBNISSE

1. Ultrastruktur der normalen menschlichen Nebenniere

Das Nebennierengewebe dieses normalen Vergleichsfalles entstammt einem 32 Jahre alten Mann, bei dem wegen eines Nierenkelchsteines eine Pyelotomie links durchgeführt wurde und bei dieser Gelegenheit von einem Nebennierenpol ein Gewebsstückchen exzidiert wurde. Bei dem Mann lagen kein Hochdruck oder Zeichen einer Nebennierenerkrankung vor.

a) Zona glomerulosa: Entsprechend dem bekannten lichtmikroskopischen Bild sind die polygonalen Zellen der Zona glomerulosa in Form von Gruppen und Nestern angeordnet und grenzen häufig an die bindegewebige Kapsel (Abb. 1). Die Zellmembranen benachbarter Parenchymzellen sind vielfach miteinander verzahnt, so daß innerhalb der Zellgruppen keine erweiterten Interzellularräume zu finden sind. Die Zelloberflächen, die an die Kapsel oder an die perikapillären Räume angrenzen, lassen wenige mikrovilliartige Zellfortsätze erkennen. Die runden bis ovalen Zellkerne zeigen nur wenige Einbuchtungen. Ihr Karyoplasma läßt ein feines Chromatingerüst mit einer schmalen Kondensation an der Kernwand erkennen. Meist ist nur ein Nucleolus mit netzförmig angeordneten Nucleolonemata vorhanden.

Die Mitochondrien (Abb. 2) sind überwiegend langgestreckt und schlank, enthalten eine feingranulierte

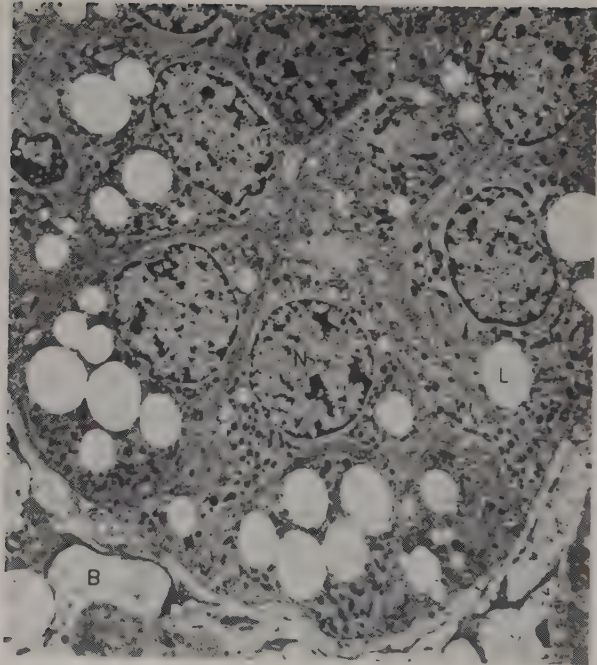


Abb. 1: Zellen der Z. glomerulosa der normalen Nebennierenrinde. N = Kern; L = Liposomen; B = Bindegewebskapsel.
Arch.Nr. 1412/68; EM-Vergr. 2000; Abb. 4800.

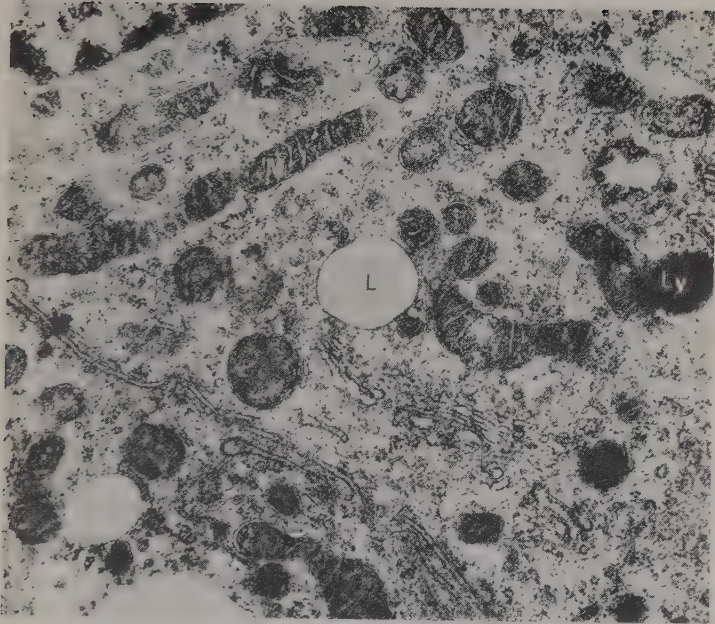


Abb. 2: Ausschnitt aus einer normalen Glomerulosa-
zelle bei stärkerer Vergrößerung. M = Mito-
chondrien; L = Liposomen; G = Golgi-Apparat;
Ly = Lysosomen.
Arch. Nr. 1203/68; EM-Vergr. 14000; Abb. 33600.

elektronendichte Matrix und in fast regelmäßigen Abständen quer verlaufende Cristae mitochondriales. Tubuläre Innenstrukturen sind nur gelegentlich ausgeprägt, während Vesikel nicht beobachtet werden können. Die Mitochondrien liegen meist in Gruppen beieinander und scheinen an dem ans Interstitium angrenzenden Zellpol gehäuft zu sein.

Die größten Zellorganellen sind die Liposomen. Sie erscheinen bei der von uns verwendeten Präparationstechnik, bei der die Lipide herausgelöst werden, völlig transparent. Durch eine Membran werden sie gegenüber dem umgebenden Zytoplasma begrenzt. Auch diese Zellorganellen scheinen bevorzugt in dem an das Interstitium angrenzenden Zellpol lokalisiert zu sein und sind hier häufig von dicht liegenden Mitochondrien umgeben.

Der Golgi-Apparat ist in den Zellen der Zona glomerulosa sehr gut entwickelt, so daß man auf einem Zellquerschnitt oft mehrere Dictyosomen erkennen kann. In kleinerer Zahl findet man stark elektronendichte, runde bis polymorphe Zellorganellen, deren Zentrum manchmal etwas transparent erscheint. Sie haben etwa die Größe der Mitochondrien und es handelt sich um Lyso-somen. Sowohl rauhes, als auch glattes endoplasmatisches Retikulum fehlen fast völlig. Nur ausnahmsweise findet man einzelne ganz kurze Schläuche von rauhem endoplasmatischem Retikulum und einzelne Vesikel von glattem endoplasmatischem Retikulum.

Dagegen erkennt man im Zytoplasma reichlich Ribosomen, die zum Teil einzeln, zum Teil in Form von Aggregaten

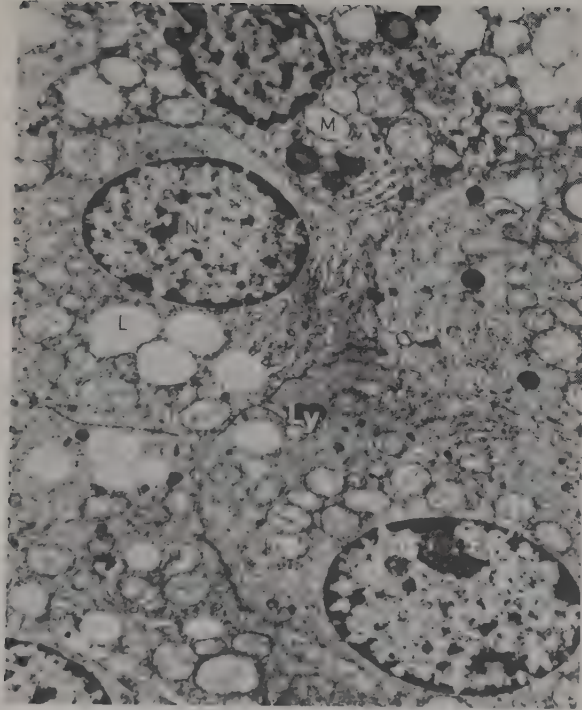


Abb. 3: Zellen der Z. fasciculata der normalen Nebennierenrinde. N = Kern; M = Mitochondrien; L = Liposomen; Ly = Lysosomen.
Arch.Nr. 1301/68; EM-Vergr. 3800; Abb. 9580.

zu finden sind und dem Zytoplasma eine mittlere Elektronendichte verleihen.

- b) Zona fasciculata: Gegenüber den Zellen der Zona glomerulosa unterscheiden sich die Faszikulatazellen durch den höheren Gehalt ihres Zytoplasmas an Zellorganellen.

Die im allgemeinen runden, gelegentlich etwas eingebuchteten Zellkerne sind etwas reicher an Heterochromatin und lassen einen bis zwei Nukleolen erkennen (Abb. 3).

Die Mitochondrien sind voluminös und liegen oft dicht gedrängt. Sie besitzen eine transparente Matrix, sowie vesikuläre und tubuläre Innenstrukturen.

Die Liposomen erscheinen hier ebenfalls als transparente Vakuolen. Häufig grenzen sie unmittelbar an die Mitochondrien an. Das Zytoplasma zwischen den Mitochondrien und Liposomen wird fast völlig von Vesikeln mit einem sehr regelmäßigen Durchmesser von 0,05 - 0,1 μ ausgefüllt, die nach ihrem Aussehen in der Mehrzahl als Bestandteile des glatten endoplasmatischen Retikulums anzusprechen sind (Abb. 4). Sie liegen der Liposomenmembran häufig unmittelbar an und buchten sich manchmal in diese etwas vor. Auch die Mitochondrien werden von den Vesikeln des glatten endoplasmatischen Retikulums häufig umfaßt.

In den Zellarealen, in denen Lamellenpakete des Golgi-Apparates vorhanden sind, bereitet es Schwierigkeiten und es ist oft unmöglich zu entscheiden, ob die zahlreichen Vesikel dem glatten endoplasmatischen Retikulum

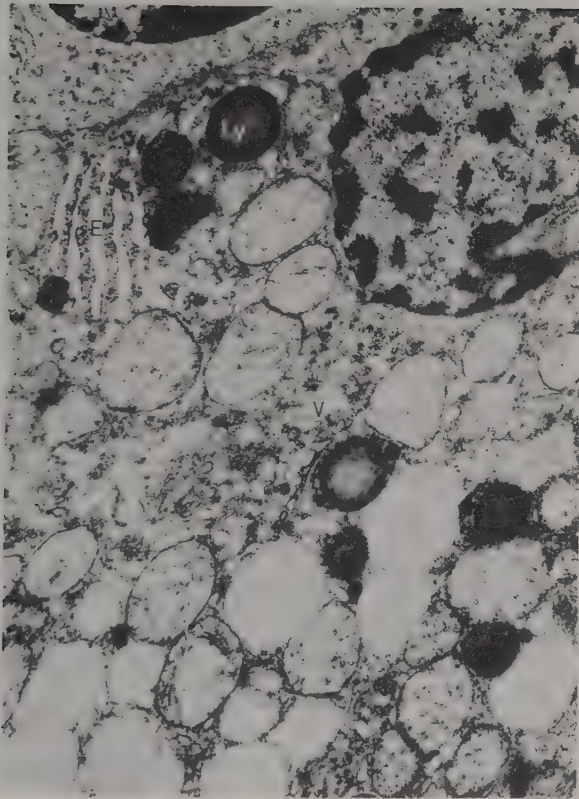


Abb. 4: Ausschnitt aus einer normalen Fasciculata-
zelle bei stärkerer Vergrößerung. E = Ergasto-
plasmalamellen; V = Vesikel des endoplasmati-
schen Retikulums bzw. d. Golgi-Apparates;
Ly = Lysosomen.
Arch.Nr. 1304/68; EM-Vergr. 9000; Abb. 28700.

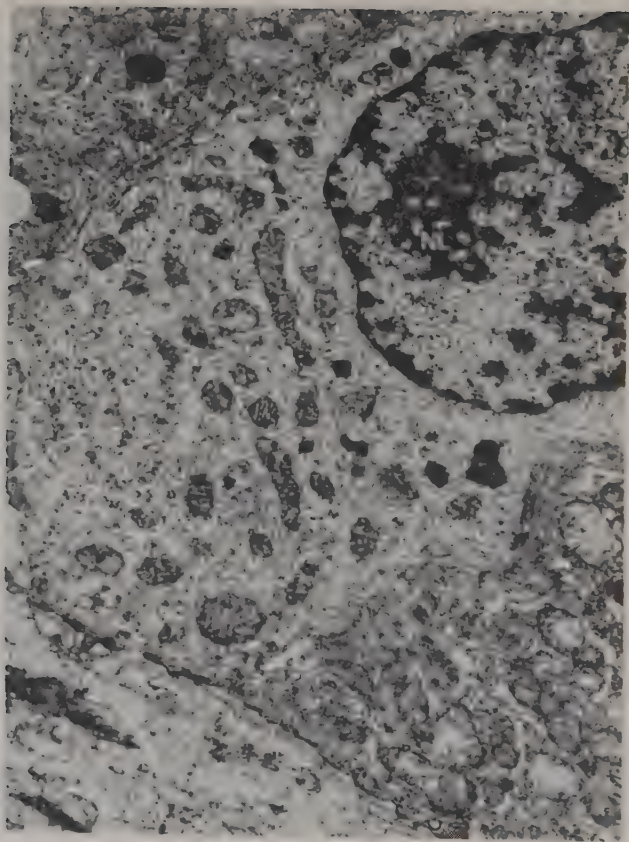


Abb. 5: Ausschnitt aus einer Zelle der Z. reticularis der normalen Nebennierenrinde. NL = Nucleolus.
Arch.Nr. 161/68; EM-Vergr. 7600; Abb. 17480.

oder dem Golgi-Apparat angehören, da sich von den Lamellen des letzteren ebenfalls Vesikel abschnüren. Wie das glatte endoplasmatische Retikulum, nimmt in der Fasciculatazelle auch das rauhe endoplasmatische Retikulum einen sehr viel breiteren Raum ein, als in den Glomerulosazellen (Abb. 3 u. 4). In jeder Zelle findet man ein Areal mit 5 - 10 parallel verlaufenden Membranlamellen, die mit Ribosomen besetzt sind. Daneben findet man jedoch kleinere Aggregate freier Ribosomen. Auch Lysosomen sind in wechselnder Anzahl und von gleicher Beschaffenheit wie in den Glomerulosazellen vorhanden.

- c) Zona reticularis: Die innere Zona fasciculata geht ohne scharfe Grenze in die Zona reticularis über, so daß im Übergangsbereich Zellen, die der Zona fasciculata angehören, neben typischen Retikulariszellen zu finden sind. Gegenüber den Fasciculatazellen sind in den Zellen der Zona reticularis (Abb. 5) die Liposomen sehr stark vermindert. Das Grundplasma enthält neben freien Ribosomen reichlich Vesikel des endoplasmatischen Retikulums. Lysosomen sind in wechselnder Anzahl vorhanden. Die meist reichlich vorhandenen Mitochondrien sind von länglicher Gestalt und etwas kleiner als in den Zellen der Zona fasciculata. Sie zeigen meist tubuläre Innenstrukturen, wobei die sehr dicht gelagerten Tubuli häufig die Mitochondrien ganz ausfüllen. Daneben findet man jedoch auch Mitochondrien vom Cristatyp.

2. Die Ultrastruktur der Nebennierenrinde bei diffuser Hyperplasie der Zona fasciculata mit dem klinischen Bild einer Kombination zwischen Conn- und Cushing-Syndrom

Auszug aus der Krankengeschichte: H.S., 23 Jahre, weiblich. Klinisch handelt es sich um die seltene Kombination von Cushing- und Conn-Syndrom. Rotes Vollmondgesicht, mäßige Stammfettsucht mit erheblichen Striae, Atrophie der Extremitätenmuskulatur. Osteoporose (biopisch nachgewiesen). Diabetes (52 und 20 E Depot Insulin täglich, Blutzucker bis 600 mg%), Plasma-Corticoide im Leerwert auf 80 gamma-% erhöht, Aldosteronausscheidung mit 340 µg/24 Stunden extrem erhöht, 17 Ketosteroide nur mäßig erhöht. Schwer beherrschbare Hypokaliämie. Operation wurde zunächst von der Patientin und den Angehörigen verweigert. Darauf schweres Krankheitsbild mit endokrinem Psycho-Syndrom (zeitweilig Verlegung zur Psychiatrie!). Nebennieren-Entfernung und Substitution: Wohlbefinden.

Makroskopischer und lichtmikroskopischer Befund (J.-Nr. 7.539/66): Vergrößerung beider Nebennieren, von denen die linke 14 g und die rechte 20 g wiegt. Wesentlicher histologischer Befund ist eine diffuse Hyperplasie der Zona fasciculata beiderseits mit Zeichen einer anhaltenden Proliferation. Die Mehrzahl der Fasciculatazellen besteht aus großen polymorphen Zellen mit einem transparenten schaumigen Zytoplasma, in dem nach Fettfärbung reich-

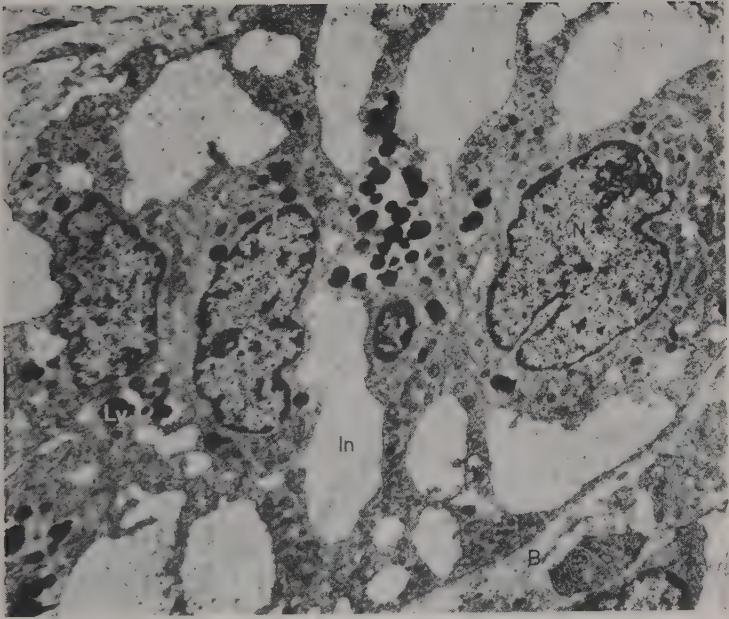


Abb. 6: Zellen der Z. glomerulosa der Nebenniere des Falles H.S. (Diffuse Hyperplasie der Z. fasciculata, klin. mit Kombination von Conn- und Cushing-Syndrom). N = Kern; Ly = Lysosomen; In = Interzellularräume; B = Bindegewebskapsel.
Arch.Nr. 160/68; EM-Vergr. 3600; Abb. 6900.

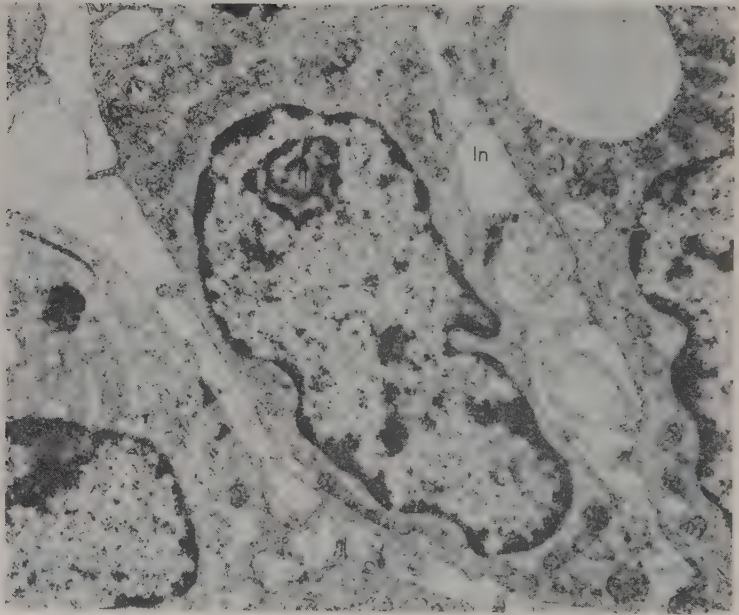


Abb. 7: Ausschnitt aus Zellen der Z. glomerulosa des Falles H.S. Beachte die Verkleinerung des Zelleibes. Nl = Nucleolus; M = Mitochondrien; In = Interzellularraum.
Arch.Nr. 2022/67; EM-Vergr. 7200; Abb. 16560.

lich Lipide nachweisbar sind (sog. Spongiozyten). Nur die inneren Fasciculatazellen sind durch ein acidophiles, etwas dichteres Zytoplasma gekennzeichnet. Die Zona glomerulosa und die Zona fasciculata erscheinen auf allen Rindenquerschnitten sehr stark verschmälert.

Elektronenmikroskopische Befunde: Im elektronenmikroskopischen Bild zeigen die Zellen der Zona glomerulosa dieses Falles gegenüber der normalen Nebenniere erhebliche Unterschiede. Die Mehrzahl von ihnen besitzt einen sehr schmalen, zytoplasmaarmen und oft langgestreckten Zellleib, der einen länglichen Kern einschließt, durch den häufig die gesamte Zellbreite ausgefüllt wird (Abb. 6). Die Zahl der Liposomen ist zum Teil hochgradig vermindert, zum Teil scheinen sie ganz zu fehlen. Die Mitochondrien zeigen die gleichen Strukturen wie in den Glomerulozellen der normalen Nebennierenrinde und wie in dieser fehlen auch hier glattes und rauhes endoplasmatisches Retikulum fast völlig. Lysosomen sind in reicher Zahl vorhanden und füllen gruppenförmig einzelne Zellbezirke aus. Zwischen diesen sehr deutlich verkleinerten Zellen findet sich ein auffallend breites Interstitium, das ein System weiter Spalträume bildet. Die Zellen stehen in Form schmaler Ausläufer miteinander in Verbindung und in das Interstitium ragen oft mikrovilliartige Zellfortsätze (Abb. 7).

Die Zellen der hyperplastischen Zona fasciculata zeigen in ihrem elektronenmikroskopischen Bild keinen grundsätzlichen Unterschied zu den Fasciculatazellen der normalen Nebennierenrinde. So ist das Zytoplasma reich an dichtliegenden Liposomen, zwischen denen Vesikel des glatten endoplasmatischen Retikulums, voluminöse Mitochondrien mit tubulo-vesikulären Innenstrukturen, sowie Lysosomen alle

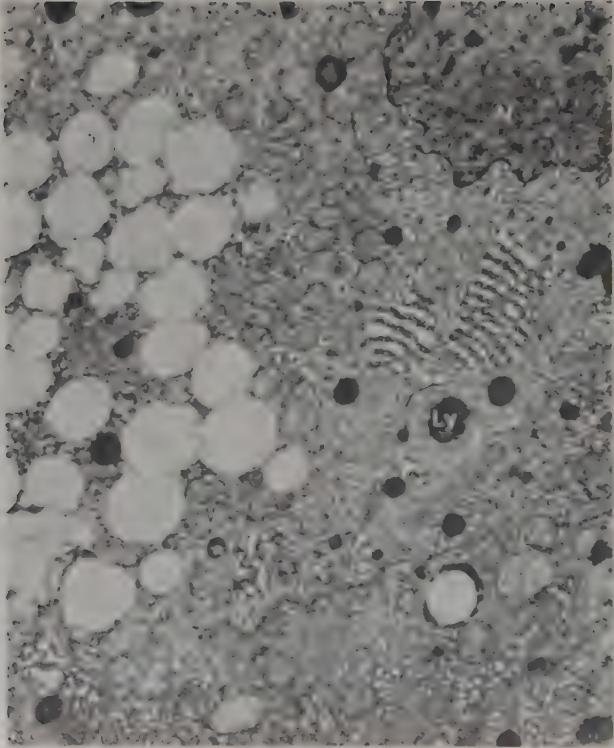


Abb. 8: Zellen aus der äußeren Zone der *Z. fasciculata* des Falles H.S. N = Kern; L = Liposomen; Ly = Lysosomen; E = Ergastoplasmalamellen; V = Vesikel des endoplasmatischen Retikulums bzw. Golgi-Apparates.
Arch.Nr. 50/68; EM-Vergr. 4000; Abb. 9200.

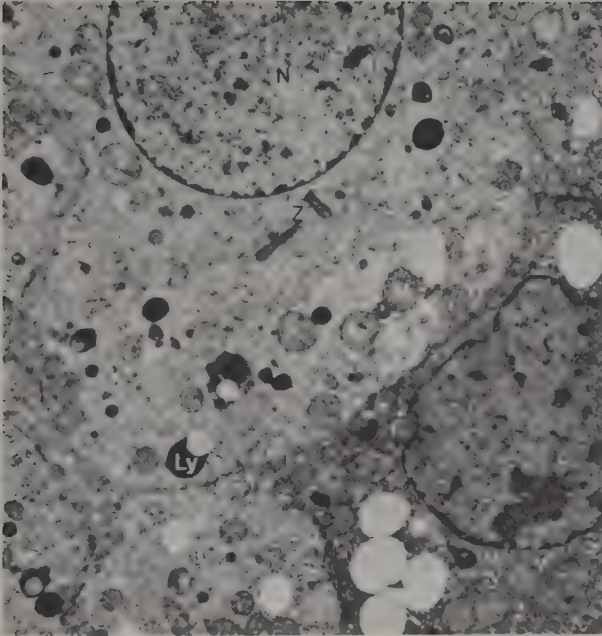


Abb. 9: Azidophile Zelle aus der inneren Zone der *Z. fasciculata* des Falles H.S. N = Kern; Z = Zentriolen; M = Mitochondrien; Ly = Lysosomen.
Arch.Nr. 1866/67; EM-Vergr. 2800; Abb. 7840.

Räume auf das dichteste ausfüllen. Gruppenförmig erkennt man auch Lamellensysteme des rauhen endoplasmatischen Retikulums (Abb. 8). Lediglich in den im lichtmikroskopischen Bild azidophil erscheinenden Zellen der inneren Zona fasciculata vermindert sich die Zahl der Liposomen und Mitochondrien, so daß das Zytoplasma ärmer an Zellorganellen ist. Man erkennt häufiger Zentriolen, in deren Umgebung ein kräftig entwickelter Golgi-Apparat mit starker Vesikulation zu finden ist. Die Kerne dieser Zellen haben meist eine kreisrunde Form (Abb. 9). Es scheint sich jedoch bei liposomenreichen und liposomenarmen Fasciculatazellen nicht um grundsätzlich verschiedene Zelltypen zu handeln, da im elektronenmikroskopischen Bild Übergangsformen zu beobachten sind.

3. Ultrastruktur der Nebennierenrinde bei einem Nebennierenrindenadenom mit dem klinischen Bild eines reinen Cushing-Syndroms

Auszug aus der Krankengeschichte: W.S., 36 Jahre, männlich. Klinisch klassisches Cushing-Syndrom mit rotem Vollmondgesicht, Stammfettsucht, schwere Atrophie der Extremitätenmuskulatur, breite rot-blaue Striae am Bauch und an den Schultern, Hochdruck, mäßigem Diabetes, Aneosinophilie, Hypokali-ämie. Plasma-Corticoide auf 52 gamma-% erhöht, nach ACTH-Belastung extremer Anstieg auf 216 gamma-%. 17-Ketosteroid-Ausscheidung nur mäßig erhöht. Schwere Osteoporose mit Fischwirbelbildung und Zusammensintern von Wirbelkörpern. Der Nebebefund einer ausgedehnten, blutenden Polyposis des Co-

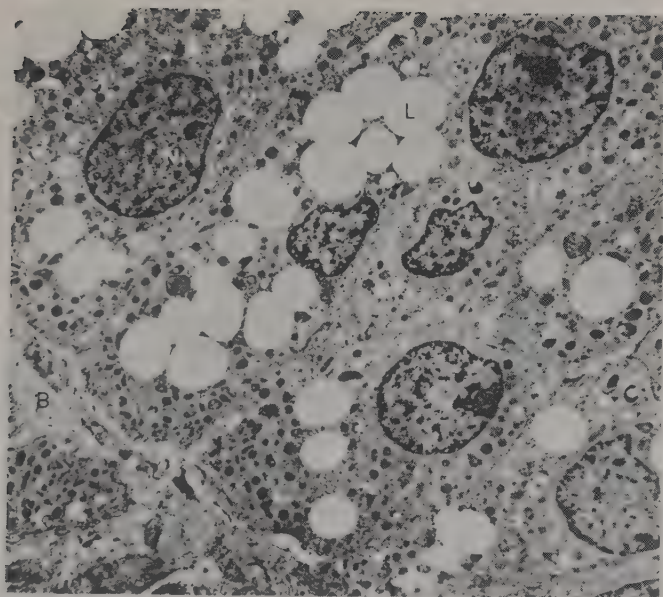


Abb. 10: Zellen aus der Z. glomerulosa der Nebenniere des Falles W.S. (Nebennierenrindenadenom, klin. reines Cushing-Syndrom).
N = Kern; L = Liposomen; B = Bindegewebskapsel.
Arch.Nr. 438/68; EM-Vergr. 2400; Abb. 6000.

lons, der zunächst wegen des schlechten Allgemeinzustandes keinen operativen Eingriff erlaubte und dann die bevorzugte operative Entfernung des Colons notwendig machte, ließ das Vollbild des Morbus Cushing zu der schließlich bestehenden extremen Ausbildung gelangen, unter der dann erst die Nebennieren entfernt werden konnten. Anschließend Substitution und Wohlbefinden.

Makroskopischer und lichtmikroskopischer Befund (J.-Nr. 10.673/66): Rechte Nebenniere geringgradig diffus vergrößert mit einem Gewicht von 9.5 g. Die linke Nebenniere wiegt 26 g und enthält einen gut walnußgroßen Knoten. Lichtmikroskopisch zeigt die rechte Nebenniere eine geringe mikroadenomatöse Hyperplasie ihrer Zona fasciculata mit Zellen, die ein sehr transparentes Zytoplasma mit starker Affinität zu Fettfarbstoffen besitzen (sog. Spongiozyten). Auch das Adenom der linken Nebenniere setzt sich aus den gleichen Zellelementen zusammen, wobei im Zentrum des Adenomknotens Nekrosen mit einer Ansammlung von kristallartigem Zelldetritus zu erkennen sind.

Elektronenmikroskopische Befunde: Das elektronenmikroskopische Bild der Zona glomerulosa dieses Falles entspricht weitgehend der normalen Nebennierenrinde (Abb. 10) und braucht daher nicht mehr beschrieben zu werden. Auch die Zellen der Zona fasciculata außerhalb der adenomatös-hyperplastischen Areale und des großen Adenoms der linken Nebennierenrinde zeigen in ihrer Ultrastruktur gegenüber der normalen Nebennierenrinde keine auffälligen Differenzen.

Demgegenüber zeigen die Zellen des Adenoms der linken Nebennierenrinde und der adenomatös-hyperplastischen Areale der rechten Nebennierenrinde deutliche Unterschiede: Der voluminöse Zelleib wird von sehr dicht liegenden und konfluierenden Liposomen fast völlig ausgefüllt (Abb. 11).

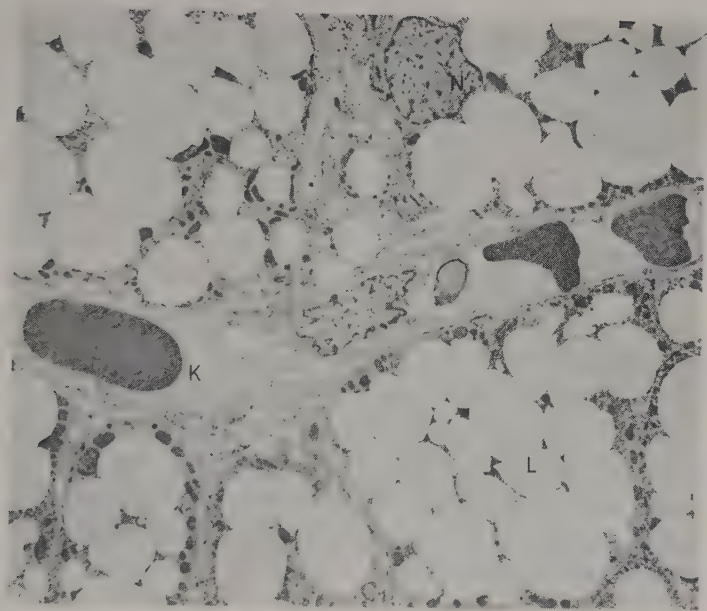


Abb. 11: Adenom des Falles W.S. K = Kapillare mit Erythrozyten. N = Kern; L = Liposomen.
Arch.Nr. 413/68; EM-Vergr. 200; Abb. 4800.

Diese komprimieren den Kern, der verkleinert ist und an den Zellrand verdrängt wird. In den schmalen, netzförmig zwischen den Liposomen verbleibenden Zytoplasmaarealen, sieht man an Zellorganellen fast nur Mitochondrien. Diese sind sehr klein, häufig langgestreckt und besitzen eine elektronendichte Matrix mit Cristae mitochondriales und tubulären Innenstrukturen. An weiteren Zellorganellen sind gelegentlich Lysosomen vorhanden, während Vesikel des glatten endoplasmatischen Retikulums fast völlig und rauhes Ergastoplasma völlig fehlen. Somit entspricht die Differenzierung des Zytoplasmas dieser liposomenreichen Adenomzellen im Hinblick auf die Struktur der Mitochondrien und den Gehalt an endoplasmatischem Retikulum eher Glomerulosazellen als Fasciculatazellen.

Diese sehr großen Adenomzellen stehen in enger Verbindung mit benachbarten Kapillaren und buchten sich häufig in deren Lumen vor. An einigen Stellen erkennt man hier im Bereich der Zellwand dicht anliegender konfluierter Liposomen eine Ruptur der Zellmembran und eine breit offene Verbindung zwischen dem Kapillarlumen und den Liposomen, deren Inhalt sich in die Kapillaren zu ergießen scheint.

IV. MORPHOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN

Mit der morphometrischen Methode soll zunächst ein Überblick über den prozentualen Anteil der einzelnen Zellorganellen am Gesamtzellvolumen für die morphologisch beschriebenen Nebennierenrindenareale gegeben werden. Hauptanliegen der morphometrischen Auswertung ist es jedoch, eine Aussage darüber machen zu können, welche quantitativen Veränderungen sich im Falle des Conn- und Cushing-Syndroms an den Zellen derjenigen Organteile abspielen, die außerhalb der tumorös-hyperplastischen Organteile liegen, also im Bereich der Zona glomerulosa. Zu diesem Zweck soll die Zona glomerulosa der beiden pathologisch veränderten Nebennierenrinden mit der Zona glomerulosa der normalen menschlichen Nebennierenrinde verglichen werden. Die Notwendigkeit eines morphometrischen Vergleiches der 3 untersuchten Zonae glomerulosae ergibt sich aus 2 Gesichtspunkten: 1. In der Literatur wird die Struktur der Zona glomerulosa bei Aldosteron-produzierendem Adenom unterschiedlich beschrieben und gedeutet. Vergleichende morphometrische Untersuchungen liegen nicht vor. 2. Durch die Existenz von 2 verschiedenen Reglerkreisen, von denen das Hypophysen-Nebennierenrinden-System durch die Vermittlung ^{von} ACTH auf die Zona fasciculata und Zona reticularis wirkt und das Renin-Angiotensin-II-Aldosteron-System auf die Zona glomerulosa, ist zu erwarten, daß bei einem Aldosteron-produzierenden Tumor, wie er im Falle H.S. vorliegt, durch Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems eine Atrophie der Zona glomerulosa auftritt, die bei einem Glucocorticoid-produzierenden Tumor, wie er im

Fälle W.S. vorlag, ausbleiben müßte. Es ist zu erwarten, daß der Vergleich der morphometrischen Ergebnisse mit den morphologischen Befunden eine bessere Aussage darüber machen läßt, ob die morphologischen Unterschiede zwischen den Glomerulosazellen der 3 beschriebenen Fälle eher im Sinne einer Atrophie oder einer Aktivierung der Zellen zu deuten sind.

Natürlich ist der Umfang des ausgewerteten Materials und die Zahl der Fälle nicht groß genug um daraus allgemein gültige Schlüsse ziehen zu können.

Allgemeine Gesichtspunkte zur morphometrischen Methode

In diesem Teil der Arbeit wird die Zellarchitektur der Nebennierenrinde mittels einer quantitativen morphologischen Analyse untersucht. Die Elektronenmikroskopie von dünnen Gewebsschnitten ist eine Technik, die zelluläre Strukturen bis zu einer Größenordnung von Makromolekül-Konglomeraten darstellt. Solche elektronenmikroskopischen Untersuchungen haben gezeigt, daß die Zelle in verschiedene Räume unterteilt ist, die umgeben sind von - in der Regel aus Lipoproteinen bestehenden - Membranen. Diese Tatsache ist in 2-facher Hinsicht von besonderer Wichtigkeit: Zum einen bilden die von Membranen umgebenen Räume die wesentlichen Elemente der Zellstruktur. Volumina mit charakteristischer Größe, Gestalt, Dichte und Inhalt können identifiziert und daher auch mit Namen wie Mitochondrien, Lysosomen, Golgi-Apparat usw. versehen werden. Räume mit

unregelmäßiger Form können auch unterschieden werden, wenn die begrenzende Membran typisch ist. Zum anderen stellt die Betrachtung der Zelle als Aggregat von verschiedenen Volumina die Grundlage für die quantitative Untersuchung von Zellstrukturen dar. Die Methodik um relative Volumina und die Beziehungen zwischen Volumen und Oberfläche zu bestimmen, wurde von CHALKLEY, CORNFIELD und PARK (1949) in die Biologie eingeführt. In der Geologie war die quantitative Analyse von Schnitten schon früher bekannt. Der französische Geologe DELESSE (1847) bewies als erster, daß die Fläche benutzt werden kann, um ein Volumen zu bestimmen. Wenn ein Schnitt durch einen Körper geführt wird, der einzelne Teile enthält, dann steht die durchschnittliche Teilfläche der Komponenten in einem bestimmten Verhältnis zu ihrem Teilvolumen und zwar ist $A_1:A_2:A_3 = V_1:V_2:V_3$. Dieses von DELESSE (1847) aufgestellte Prinzip wurde von DARWIN (1859) in der berühmten Diskussion "On the Imperfection of the Geological Record", einem Kapitel aus dem "Origin of Species" kritisiert. Da DELESSE seine Methode mathematisch nicht beweisen konnte, geriet sie zeitweilig in Vergessenheit. Diesen Beweis erbrachte ROSIVAL (1888) durch statistische Berechnungen. Er erweiterte die Methode dadurch, daß er eine Beziehung zwischen den Volumina der Komponenten eines Körpers und ihren Durchmessern aufstellte. GLAGOLOW (1933) vereinfachte das DELESSE-Prinzip (1847) zum Trefferpunkt-Schnittpunkt-System. Wie er zeigte, kann eine Fläche auch dadurch bestimmt werden, daß die unter den Schnittpunkten eines Gitter liegenden Elemente eines Präparates gezählt werden. Durch die Zählung der Kreuzungsstellen (Trefferpunkte) des Gitters können die rela-

tiven Volumina der unter diesen Kreuzungsstellen liegenden Elemente bestimmt werden. Die Ergebnisse, die durch dieses Verfahren erhalten werden, stellen Aproximativwerte dar. Ihr Aussagewert kann durch statistische Verfahren gesichert werden. Bei Vergrößerung der Zahl der Messungen, kann nur im begrenzten Rahmen eine Verbesserung erreicht werden, denn das Senken der Fehler ist proportional der Wurzel der Messungen.

Diese Methode wurde auch bei elektronenmikroskopischen Bildern angewandt, um das relative Volumen von Zellelementen der Leber zu messen (CLAWSON, CARPENTER, VERNIER HARTMAN und LAZAROW 1958). Es folgten weitere Untersuchungen von LOUD (1968) an Veränderungen der Volumina in Mitochondrien und von HUDSON, LAZAROW und HARTMAN (1961) an den Mitochondrien und Motoneuronen. Um das Gitter auf das Präparat zu projizieren wurden verschiedene Methoden beschrieben. HAUG (1955), HENNIG (1956), WEIBEL, KISTLER und SCHERLE (1966) bauten das Gitter in das Okular des Lichtmikroskopes ein. ELIAS (1966) projizierte das Bild des Präparates auf eine Leinwand mit eingezeichnetem Gitter. SITTE (1963), LOUD, BARAMY und PACK (1965) legten auf elektronenmikroskopische Bilder transparente Gitter.

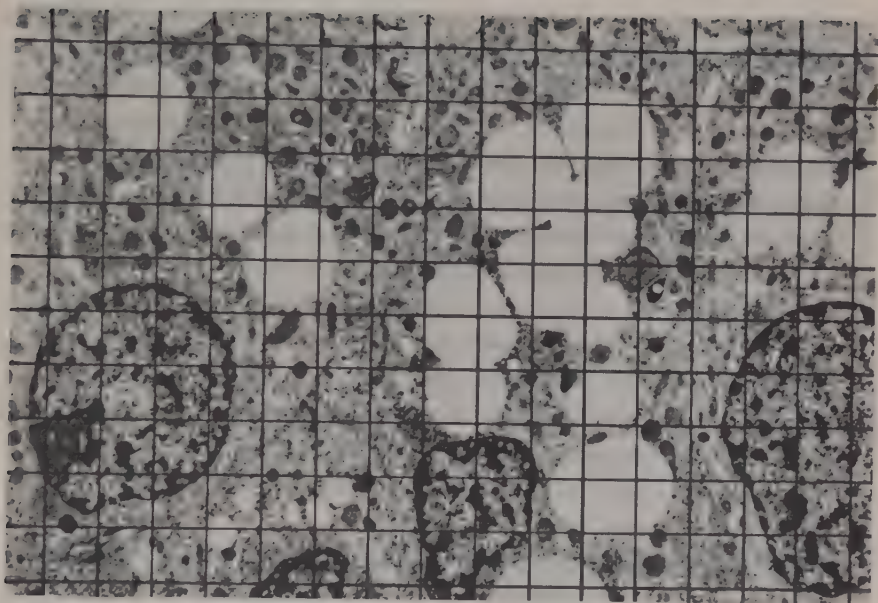


Abb. 12: 10 000-fach vergrößerte elektronenmikroskopische Abbildung mit eingezeichnetem Raster. Die Kreuzungspunkte der Rasterlinien entsprechen den Trefferpunkten.

Angewandte morphometrische Methode

Bei den vorliegenden morphometrischen Untersuchungen wurde die von SITTE (1965) angegebene Methode des Punktzählverfahrens angewandt, deren Prinzip auf den dargelegten Untersuchungen basiert. Die ausgewerteten elektronenmikroskopischen Abbildungen sind nach den von SITTE angegebenen Merkmalen der Objektklassen unter "unbegrenzte gleichmässige Objekte ohne Vorzugsrichtung" einzuordnen, d.h. der Durchmesser des homogenen räumlichen Objektes ist wesentlich größer als das Bildfeld und die gesamte Objektfläche ist für die Analyse von Interesse.

In der praktischen Auswertung wurde so vorgegangen, daß auf 10.000-fach vergrößerte elektronenmikroskopische Abbildungen ein durchsichtiges Raster gelegt wurde, bei dem waagrechte und senkrechte Linien und somit deren Kreuzungspunkte, die als Trefferpunkte bezeichnet werden, 1 cm voneinander entfernt sind (Abb. 12). Von je einer Einheit von 100 Trefferpunkten wurde die Anzahl der auf die Kerne, die Mitochondrien, die Liposomen, die Lysosomen, den Golgi-Apparat und auf das zwischen diesen Zellorganellen liegende Zytoplasma fallende Punkte bestimmt. Das von SITTE (1965) angegebene Trefferpunkt-Schnittpunkt-Verfahren, bei dem außer der hier angewandten Trefferpunkt-methode noch die Schnittpunkte zwischen den Rasterlinien und der Zellmembran bestimmt werden und daraus die Zelloberfläche berechnet wird, konnte hier nicht benutzt werden, da die Zellgrenzen auf den elektronenmikroskopischen Abbildungen nicht immer genau zu erkennen waren.

Die statistische Auswertung wurde an elektronenmikroskopischen Abbildungen folgender in ihrer elektronenmikroskopischen Morphologie im ersten Teil der Arbeit beschriebenen und genau definierten Gewebsteilen durchgeführt, die im folgenden als "Gruppen" bezeichnet werden:

1. Gruppe: Zona glomerulosa einer normalen menschlichen Nebennierenrinde. Ausgewertete Fläche $2.200 \mu^2$.
2. Gruppe: Zona glomerulosa des Falles H.S. (Diffuse Hyperplasie der Zona fasciculata mit dem klinischen Bild einer Kombination zwischen Conn- und Cushing-Syndrom). Ausgewertete Fläche $1.300 \mu^2$.
3. Gruppe: Zona glomerulosa des Falles W.S. (Nebennierenrindenadenom mit dem klinischen Bild eines reinen Cushing-Syndroms). Ausgewertete Fläche $1.800 \mu^2$.
4. Gruppe: Zona fasciculata der normalen menschlichen Nebennierenrinde. Ausgewertete Fläche $2.400 \mu^2$.
5. Gruppe: Adenom der linken Nebennierenrinde des Falles W.S. (Klinisches Bild eines reinen Cushing-Syndroms). Ausgewertete Fläche $1.600 \mu^2$.

Die hyperplastische Zona fasciculata des Falles H.S. kann-

te nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen werden, da nicht genügend auswertbare elektronenmikroskopische Abbildungen davon vorlagen.

Setzt man die Gesamtzahl der Treffer einer Gruppe als 100 Volumen % an, so ergibt sich aus der Trefferzahl auf die einzelnen Organellen ihr relatives Volumen am Gesamtzellvolumen. Diese relativen Volumina der Zellorganellen sind in Tab. 1 für alle untersuchten Gruppen zusammengestellt. Nach der Bestimmung der relativen Zellvolumina wurde der Quotient Trefferpunkte auf Zellorganellen/Trefferpunkte auf Zytoplasma außerhalb der Zellorganellen gebildet. Dieser Wert läßt sich in allen 5 Gruppen miteinander vergleichen, da er sich immer auf die gleiche Grundeinheit bezieht. Die Mittelwerte der Quotienten Zellorganellen/Zytoplasma sind in Tab. 2 zusammengestellt. Der statistisch-morphometrische Vergleich der Zellorganellen zwischen den ersten 3 Gruppen wurde mit diesen Werten durchgeführt.

Statistische Methode des Kruskal-Wallis Testes

Zur Prüfung der speziellen Frage, ob sich die Quotienten der Trefferhäufigkeiten Zellorganellen/Zytoplasma bezüglich ihrer Verteilung in der Zona glomerulosa der 3 untersuchten Nebennierenrinden (Gruppe 1 - 3) unterscheiden, wurde der Kruskal-Wallis Test angewendet. Dieser Test wird für verteilungsunabhängige Stichproben verwendet und geht von der Annahme aus, daß die Trefferhäufigkeiten bei

den zu vergleichenden 3 Gruppen die gleiche Verteilung haben (Nullhypothese). Der Kruskal-Wallis Test verwendet an Stelle der Originalwerte Rangzahlen, die man erhält, wenn man die Originalwerte der Größe nach ordnet und nummeriert. Dabei wird der kleinste Wert zu einer 1, der nächstgrößere zu einer 2 usw. Der Kruskal-Wallis Test arbeitet mit einer Prüfgröße, die sich aus folgender Formel errechnet:

$$T = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^K \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1)$$

K = Anzahl d. Gruppen n_i = Anzahl d. Werte f.d. Gruppe
 n = Gesamtzahl d. Werte R_i = Summe d. Rangzahlen f.d. Gruppe

Unterscheiden sich die Verteilungen der Trefferhäufigkeit nicht statistisch signifikant, so folgt die Prüfgröße T annähernd einer χ^2 -Verteilung mit K-1 Freiheitsgraden. Die oben genannte Fragestellung läßt sich also beantworten, wenn die für jede Zellorganelle errechneten T-Prüfgrößen mit den entsprechenden, tabulierten Werten der χ^2 -Verteilung verglichen werden. Überschreitet die Prüfgröße T den χ^2 -Wert für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % so liegen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Verteilungen der Trefferwerte für die verglichenen Gruppen vor. Bei T-Werten, die nur den 5 %-Wert überschreiten, sprechen wir von statistisch auffälligen Unterschieden. Der Kruskal-Wallis Test läßt nur die pauschale Aussage zu, ob sich die verglichenen Gruppen in ihrer Verteilung unterscheiden, jedoch nicht zwischen welchen Gruppen diese Unterschiede bestehen.

Tab. 1: Anteile der Zellbestandteile am Zellvolumen (in Vol%) mit Standardabweichung für die 5 untersuchten Gruppen

n = Anzahl d.Gesamtstreffer; Vol% = Relat.Vol%; s = Standard-Abweichung

		1. Gruppe	2. Gruppe	3. Gruppe	4. Gruppe	5. Gruppe
Zytoplasma	n	1024	838	1090	828	352
	Vol%	46,545	64,462	60,555	34,500	22,000
	s	13,405	7,102	14,834	9,986	13,515
Kern	n	468	289	203	366	66
	Vol%	21,273	22,231	11,277	15,250	4,125
	s	15,434	10,473	11,292	16,288	7,623
Mitochondrien	n	119	77	26	106	21
	Vol%	5,409	5,923	1,444	4,416	1,313
	s	3,376	4,072	1,790	5,157	2,024
Liposomen	n	418	21	355	989	1125
	Vol%	19,000	1,615	19,722	41,209	70,313
	s	11,518	1,850	11,816	17,458	14,791
Golgi-App.	n	8	19	13	15	0
	Vol%	0,364	1,462	0,722	0,625	0
	s	1,049	1,450	1,638	0,824	0
Lysosomen	n	160	56	113	96	36
	Vol%	7,273	4,308	6,278	4,000	2,250
	s	4,177	3,225	4,403	2,750	2,081

Tab. 2: Mittelwerte der Quotienten "Trefferzahl auf Zellorganelle/Trefferzahl auf Zytoplasma" mit Standardabweichung gegliedert nach Zellorganellen und Gruppen.

$\bar{x}$ = Mittelwert; s = Standardabweichung der Einzelwerte

Zellorganelle		1. Gruppe	2. Gruppe	3. Gruppe	4. Gruppe	5. Gruppe
Kern	$\bar{x}$	0,539	0,362	0,257	0,493	0,422
	s	0,446	0,204	0,373	0,558	1,050
Mitochondrien	$\bar{x}$	0,133	0,093	0,022	0,130	0,072
	s	0,103	0,060	0,026	0,138	0,095
Liposomen	$\bar{x}$	0,391	0,024	0,403	1,429	4,949
	s	0,334	0,026	0,405	1,140	3,947
Golgi-App.	$\bar{x}$	0,007	0,023	0,012	0,022	0
	s	0,017	0,020	0,026	0,035	0
Lysosomen	$\bar{x}$	0,171	0,067	0,105	0,122	0,108
	s	0,127	0,048	0,066	0,074	0,065

Tab. 3: Rangsummen der Mittelwerte der Quotienten "Trefferzahl auf Zellorganelle/
Trefferzahl auf Zytoplasma" (Kruskal-Wallis-Test) nach Zellorganellen und
Gruppen geordnet.

* = auffallend ($p = 0,05$); ** = signifikant ($p = 0,01$)

	1. Gruppe	2. Gruppe	3. Gruppe	Prüfgröße T (K.-W.-Test)	Beurteilung
Kern	705,0	369,0	357,0	6,329	*
Mitochondrien	795,0	409,5	226,5	24,490	**
Liposomen	730,5	103,5	597,0	26,178	**
Golgi-App.	515,5	455,5	460,0	4,854	
Lysosomen	740,5	224,5	466,0	9,345	**

Strichdiagramm der Häufigkeit der Quotienten der Trefferzahl Kern/Cytoplasma

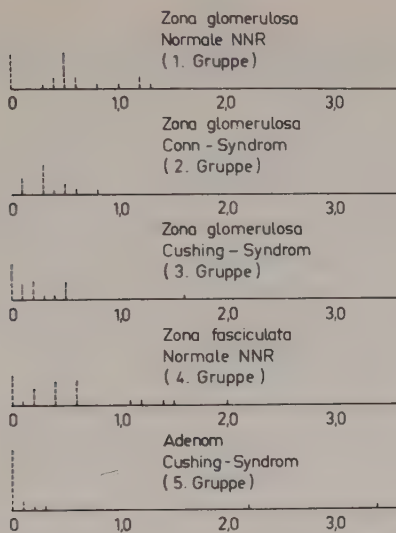


Abb. 13

Strichdiagramm der Häufigkeit der Quotienten der Trefferzahl Mitochondrien/ Cytoplasma

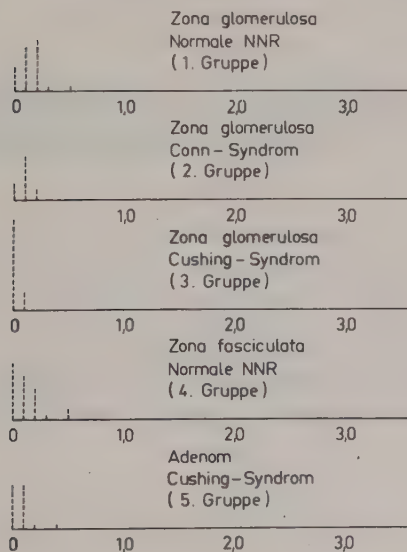


Abb. 14

Ergebnisse der morphometrischen Untersuchungen

Zur graphischen Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Quotienten Trefferpunkte auf Zellorganellen/Trefferpunkte auf Zytoplasma wurde für jede Zellorganelle und jede Gruppe ein Strichdiagramm angefertigt (Abb. 13 - 17). Die Strichdiagramme machen somit die Häufigkeitsverteilung der Zellorganellen bezogen auf Zytoplasma sinnfällig und zeigen an, daß nicht in jedem Falle das Vorliegen einer Normalverteilung angenommen werden kann. Beispielsweise zeigt das Strichdiagramm Liposome/Zytoplasma-Quotienten bei der Zona glomerulosa der normalen Nebennierenrinde und beim Cushing-Syndrom andeutungsweise eine glockenförmige Verteilung, was auf eine Normalverteilungskurve hinweist, wohingegen in der Zona glomerulosa bei Conn-Syndrom und beim Adenom des Cushing-Syndroms auf den Strichdiagrammen nicht das Vorliegen einer Normalverteilung angenommen werden kann.

1. Zona glomerulosa der normalen menschlichen Nebennierenrinde (1. Gruppe)

Bei den morphometrischen Untersuchungen von $2.200 \mu^2$ ergeben sich folgende relative Volumina (Tab. 1): Zytoplasma 46,545 Vol%, Zellkern 21,273 Vol%, Mitochondrien 5,409 Vol%, Lipide 19,000 Vol%, Golgi-Apparat 0,363 Vol% und Lysosomen 7,273 Vol%. Vergleicht man die einzelnen Gebilde in einer Zelle, so muß als Bezugsgröße das Zyto-

plasma gewählt werden, da nur diese Größe niemals Null wird. Für den Kern/Zytoplasma-Quotienten (Tab. 2) ergibt sich hierbei ein Mittelwert, der bei 0,538 liegt. Das Strichdiagramm der Kern-Zytoplasma-Relation (Abb. 13) weist einen zweigipfligen Kurvenverlauf auf, wobei der eine Gipfel bei 0 liegt, d.h. unter 100 ausgezählten Trefferpunkten lag kein Kernareal. Der zweite Gipfel liegt bei 0,5 mit einem nach rechts flach verlaufenden Kurvenablauf. Der statistische Mittelwert des Mitochondrien/Zytoplasma-Quotienten lag bei **0,133**. Der Kurvenverlauf im Strichdiagramm weist einen von Null bis zum Kurvenmaximum bei 0,3 steil ansteigenden Verlauf auf, bei dem nur zwei Quotienten rechts von diesem Maximum liegen. Einen ~~angedeutet~~ zweigipfligen Kurvenverlauf weisen die Lipid/Zytoplasma-Quotienten auf, bei denen das in der Häufigkeit bedeutendere Maximum bei 0,2 liegt. Auch bei 1,0 weist die Kurve noch ein Maximum auf. Der statistische Mittelwert des Lipid-Zytoplasma-Quotienten liegt bei 0,391. Die geringe Häufigkeit der Golgi-Apparate, die auch im Golgi-Apparat-Zytoplasma-Quotienten von 0,007 zum Ausdruck kommt, gestattet keine weitere Interpretation über die Verteilung dieses Quotienten im Strichdiagramm. Eine annähernde Glockenform weisen die Lysosomen-Zytoplasma-Quotienten im Strichdiagramm auf, wobei das Maximum der Kurve bei 0,1 und der statistische Mittelwert bei 0,17 liegt.

Strichdiagramm der Häufigkeit der Quotienten der Trefferzahl Liposome/Cytoplasma

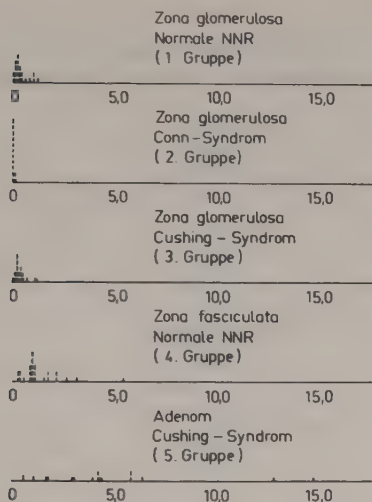


Abb. 15

Strichdiagramm der Häufigkeit der Quotienten der Trefferzahl Golgi-App./Cytoplasma

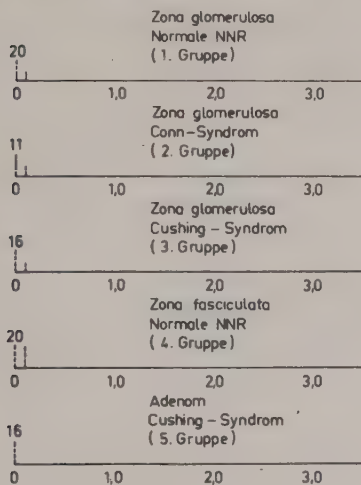


Abb. 16

Strichdiagramm der Häufigkeit der Quotienten der Trefferzahl Lysosomen/Cytoplasma

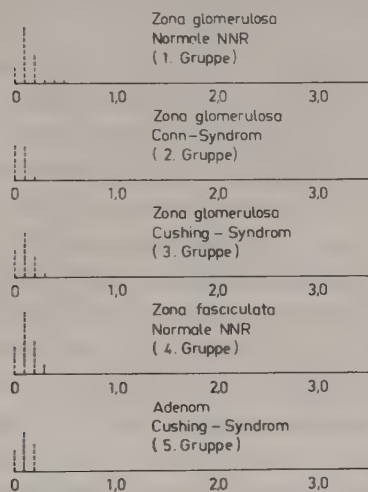


Abb. 17

2. Zona glomerulosa des Falles H.S. (2. Gruppe)

Im Vergleich zu den oben beschriebenen normalen Zellen der Zona glomerulosa weisen die Zellen der Zona glomerulosa in diesem Fall eine Vermehrung der relativen Volumina des Zytoplasmas, nämlich 64,461 Vol% auf (Tab. 1). Dies ist bei den einzelnen Zytoplasma-Quotienten zu berücksichtigen, denn die Verminderung dieser Quotienten kann durch Abnahme der Zellorganellen oder aber durch die Zunahme des Volumens des Zytoplasmas bedingt sein. So weist das relative Volumen des Kernes eine Zunahme auf 22,230 Rel.Vol% auf, während der statistische Mittelwert der Kern-Zytoplasma-Relation mit 0,362 deutlich im Vergleich zur normalen Zellen der Zona glomerulosa abgenommen hat, was anzeigt, daß pro $1\mu^3$ Zytoplasma weniger Kernsubstanz vorhanden ist, als bei der normalen Zelle. Auch der Kurvenverlauf im Strichdiagramm der Kern-Zytoplasma-Quotienten zeigt deutliche Unterschiede: Die Form der Kurve ist nicht mehr zweigipflig, das Kurvenmaximum ist mit 0,25 deutlich nach links verschoben, alle Quotienten liegen dichter zusammen und bei Null befindet sich kein Quotient. Mit 5,923 Vol% haben auch die relativen Volumina der Mitochondrien zugenommen. Dennoch ist der Mittelwert der Mitochondrien-Zytoplasma-Relation mit 0,093 deutlich geringer geworden. Auch die Form der Kurve hat sich in diesem Fall geändert: Sie weist eine Glockenform auf mit einem Maximum bei 0,1. Ganz hervorstechend ist die Abnahme der Lipide, die in der Reduzierung des relativen Volumens auf 1,615 in der Minderung des Lipid-Zytoplasma-Quotienten auf 0,0236 und in der starken Linksverschiebung der Kurve im Strichdiagramm mit einem Maximum bei 0 zum Ausdruck kommt.

Eine Vermehrung des relativen Volumens auf 1,461 und des Mittelwertes des Zytoplasma-Quotienten auf 0,023 weisen die Golgi-Apparate auf. Die Form der Kurve im Strichdiagramm läßt jedoch keinen Unterschied erkennen: Auch hier ist das Maximum bei Null und 2 Quotienten liegen bei 0,1, so daß von einem Kurvenverlauf nicht gesprochen werden kann.

3. Zona glomerulosa des Falles W.S. (3. Gruppe)

Im Vergleich mit der normalen Zona glomerulosa zeigt diese Zone beim Cushing-Syndrom eine mit 60,555 Vol% eindeutige Vermehrung des relativen Zytoplasma-Volumen (Tab. 1). Der Kern-Zytoplasma-Quotient (Tab. 2) beträgt 0,257 und ist damit deutlich vermindert. Da auch das relative Kernvolumen mit 11,277 Rel.Vol% deutlich abgenommen hat, ist die Verminderung des Kern-Zytoplasma-Quotienten sicherlich nicht nur auf die Vermehrung des rel. Zytoplasma-Volumens zurückzuführen. Im Strichdiagramm der einzelnen Kern-Zytoplasma-Quotienten weist die Kurve einen sinusähnlichen Verlauf auf mit einem Maximum bei Null, einem zweiten bei 0,2 und einem dritten bei 0,5. Damit unterscheidet sich die Form der Kurve im Strichdiagramm deutlich von der bei der normalen Zona glomerulosa. Zudem ist sie deutlich nach links verschoben. Die relativen Volumina der Mitochondrien sind mit 1,444 Vol% deutlich vermindert. Dies drückt sich auch in der Abnahme des Mitochondrien-Zytoplasma-Quotienten - auf 0,0223 - aus. In der Verteilungskurve im Strichdiagramm liegen die meisten Quotienten bei Null und der

Rest bei 0,1. Es besteht also ein augenfälliger Unterschied zur Verteilungskurve der normalen Zona glomerulosa, die ja wie oben beschrieben einen glockenförmigen Verlauf aufweist. Einen leichten Anstieg zeigt das relative Volumen der Lipide mit 19,722 Vol%. Dennoch weisen die Lipid-Zytoplasma-Quotienten eine Verminderung ihres Mittelwertes auf 0,403 auf, was möglicherweise durch die Zunahme des Zytoplasmas bedingt ist. Die Strichdiagramme dieses Falles und des normalen Falles weisen eine gewisse Übereinstimmung in der Form auf: Zwar kann man auch hier eine angedeutete Zweigipfligkeit der Kurve erkennen, wobei der erste Gipfel mit den meisten Quotienten etwas nach links verschoben ist und eine große Ähnlichkeit aufweist, während der zweite Gipfel kaum ausgebildet ist. Das relative Volumen der Golgi-Apparate hat mit 0,722 Vol% zugenommen. Auch der Golgi-Apparat-Zytoplasma-Quotient von 0,115 läßt diese Vermehrung erkennen. Wie schon in den vorigen Fällen so ist auch hier in dem Strichdiagramm kein Kurvenverlauf zu erkennen, da sich alle Quotienten zwischen 0 und 0,1 verteilen. Die Lysosomen weisen sowohl mit einem Volumen von 6,277 Vol% als auch im Lysosomen-Zytoplasma-Quotienten von 0,116 keine wesentliche Veränderung auf. Das Strichdiagramm der einzelnen Quotienten weist eine ähnliche Form auf wie bei der normalen Zelle. Obwohl man den Eindruck einer Linksverschiebung hat, treffen beide Kurvenmaxima zusammen.

4. Zona fasciculata der normalen menschlichen Nebennierenrinde (4. Gruppe)

Wie Tab. 1 zeigt, sind die relativen Volumina in dieser Zellschicht wie folgt verteilt: Zytoplasma 34,500 Rel. Vol%, Kern 15.250, Mitochondrien 4.416 Vol%, Lipide 41,208 Vol%, Golgi-Apparat 0,625 Vol%, Lysosomen 4,000 Vol%. Der Kern-Zytoplasma-Quotient (Tab. 2) beträgt 0,492. Auffällig ist die Form der Kurve im Strichdiagramm: Sie ist angedeutet zweigipflig mit einem Maximum bei Null, einem schmalen Tal bei 0,1 und einem Plateau zwischen 0,4 und 0,6, weit nach rechts verlagert finden sich dann noch einzelne Quotienten. Insgesamt ist also die Kurve flach und weit auseinandergezogen. Das Strichdiagramm der Mitochondrien-Zytoplasma Quotienten weist ein Kurvenmaximum bei 0,1 auf, die dann hyperbelförmig abfällt. Im Strichdiagramm der Lipid-Zytoplasma-Quotienten sieht die Kurve annähernd wie eine Gauß'sche Verteilungskurve aus mit einem nach rechts flacher auslaufenden Schenkel. Das Kurvenmaximum liegt bei 1,0. Die Mittelwert-Berechnung dieser Quotienten ergab einen Wert von 1,429. Der Mittelwert der Golgi-Apparat-Zytoplasma-Relation beträgt 0,022. Wie bei der geringen Häufigkeit der Golgi-Apparate zu erwarten ist, so zeigt auch hier das Strichdiagramm ein Maximum bei Null und einzelne Quotienten bei 0,1. Der Mittelwert der Lysosomen-Zytoplasma-Quotienten beträgt 0,122. Die glockenartige Form der Kurve im Strichdiagramm der Lysosomen-Zytoplasma-Quotienten weist ein Maximum bei 0,1 auf. Im übrigen liegen alle Werte dicht beieinander.

5. Adenom des Falles W.S. (5. Gruppe)

Dieses Adenom weist im Vergleich zur Zona fasciculata der normalen Zelle eine Verminderung aller Elemente auf, wie es in den relativen Volumina und den einzelnen Quotienten zum Ausdruck kommt. Die einzige Ausnahme stellt die Liposomen-Fraktion dar, die mit einem relativen Volumen von 70,322 Vol% und einem Liposomen-Zytoplasma-Quotienten von 4,948 eine auffällige Zunahme zeigt. Golgi-Apparate wurden überhaupt nicht gefunden. Die auffällige Verminderung des relativen Kernvolumens auf 4,125 Vol% ist auch in den Kern-Zytoplasma-Quotienten deutlich zu erkennen, die im Strichdiagramm eine deutliche Linksverschiebung aufweisen und deren Mittelwert auf 0,422 berechnet wurde. Die Form der Kurve ähnelt einem umgedrehten J und weist damit einen Unterschied in der Form auf. Auch das Strichdiagramm der Mitochondrien-Zytoplasma-Quotienten weist eine Linksverschiebung auf. In der Form der Kurve besteht kein großer Unterschied zur normalen Zelle. Während im Strichdiagramm der Lipid-Zytoplasma-Quotienten die Kurve eine typische Glockenform aufwies, verläuft die Kurve in diesem Fall sehr flach und läßt kein ausgeprägtes Kurvenmaximum erkennen. Bei den Lysosomen zeigt die Kurve der Lysosomen-Zytoplasma-Quotienten wie bei der normalen Zelle eine typische Glockenform, wobei das Maximum der Kurve bei 0,1 liegt, was gut mit dem statistischen Mittel der Quotienten von 0,108 übereinstimmt.

Ergebnis des Kruskal-Wallis Testes

Die Rangsummen des Kruskal-Wallis Testes nach Zellorganellen und Gruppen geordnet, sowie die Prüfgröße T sind in Tab. 3 zusammengefaßt. Daraus ergibt sich, daß sich die Verteilung der Trefferhäufigkeiten für den Golgi-Apparat in den 3 Gruppen nicht unterscheidet. Dagegen bestehen für die Kern-Trefferpunkte auffällige Unterschiede in der Verteilung, für die übrigen Organellen (Mitochondrien, Liposomen, Lysosomen) signifikante Unterschiede in der Verteilung zwischen den einzelnen Gruppen. Entsprechend der Aussagefähigkeit dieses Testes ist es zwar nicht möglich eine Aussage zu machen über die Signifikanz der Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, ein Vergleich der Rangsummen, läßt jedoch gewisse Deutungen zu. So zeigt sich, daß das Kernvolumen bei Conn- und Cushing-Syndrom (Gruppe 2 und 3) gegenüber der normalen Nebennierenrinde (Gruppe 1) gleichmäßig vermindert ist. Bei den Mitochondrien ist eine Verminderung beim Cushing-Syndrom stärker ausgeprägt als beim Conn-Syndrom. Bei den Liposomen dürfte der signifikante Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen hauptsächlich durch die starke Verminderung beim Conn-Syndrom (Gruppe 2) bedingt sein, da sich die Rangsumme bei Cushing-Syndrom (Gruppe 3) von der der normalen Nebennierenrinde (Gruppe 1) nur wenig unterscheidet. Bei den Lysosomen ist die Verminderung bei Conn-Syndrom (Gruppe 2) sehr viel deutlicher ausgeprägt als bei Cushing-Syndrom (Gruppe 3).

Beim Cushing-Syndrom (Gruppe 3) zeigt sich eine weitgehend gleichmäßige Verminderung der Rangsummen für die einzelnen Zellorganellen. Im Hinblick auf den morphologischen Befund,

der keine auffälligen Unterschiede in der Zona glomerulosa zwischen normaler Nebennierenrinde und Cushing-Syndrom zeigte, dürfte dieser morphometrische Befund am ehesten Ausdruck einer relativen Abnahme der Zellorganellen durch die nachgewiesene Vergrößerung des Zytoplasmavolumens sein (Tab. 1). Beim Conn-Syndrom (Gruppe 2) ist vor allem die Verkleinerung der Rangsummen für Liposome und Lysosome bemerkenswert. Der Vergleich dieses Befundes mit dem morphologischen Ergebnis zeigt, daß es sich sicher um eine echte Abnahme dieser Zellorganellen handelt. Hingegen dürfte die relativ hohe Rangsumme der Mitochondrien durch eine relative Vermehrung des Mitochondrienvolumens zustandekommen, da die elektronenmikroskopischen Abbildungen ja deutlich eine sehr starke Verkleinerung der Zellen erkennen lassen.

V. BESPRECHUNG DER BEFUNDE

Grundsätzlich erfolgt die morphologische Analyse unter einem qualitativen und unter einem quantitativen Gesichtspunkt. Beide Kriterien erlauben unterschiedliche Aussagen über den Aktivitätszustand und den Differenzierungsgrad einer Zelle. Qualitativ kann sich eine Zellstruktur durch eine Differenzierung der Form und/oder durch eine Größenzunahme verändern. Quantitativ ist eine Veränderung der Zahl der Einzelelemente oder des Volumens denkbar. Dies zeigt die enge Verflechtung der qualitativen und quantitativen Kriterien in der Morphologie. Die gleichzeitige qualitative und quantitative Untersuchung von Zellen erhöht die Sicherheit der Interpretation. Wesentliche Voraussetzung ist jedoch, daß der relative Wert der Ergebnisse berücksichtigt wird, deren Aussagekraft in einer Veränderung der einzelnen Verteilungskurven liegt. Diese jedoch kann nur im Zusammenhang mit der beschreibenden Morphologie interpretiert werden. Unter diesen Gesichtspunkten werden im folgenden die morphologischen und morphometrischen Ergebnisse miteinander verglichen.

Innerhalb der Zona glomerulosa der 3 untersuchten Nebennieren ergeben sich die auffälligsten Unterschiede bei den Liposomen und der Liposomen/Zytoplasma-Relation. Wie anhand der Verteilungskurven (Abb. 15) zu entnehmen ist, zeigt die Verteilungskurve der Zona glomerulosa des Conn-Syndromes und des Cushing-Syndromes im Vergleich zur normalen Nebenniere eine Linksverschiebung. Dabei weist der Ver-

gleich der Zona glomerulosa des Cushing-Syndroms und der normalen Nebenniere die geringsten Unterschiede auf, während die Abnahme der Liposome in der Zona glomerulosa bei Conn-Syndrom bei weitem stärker ist. Diesem objektiven, quantitativen Ergebnis entspricht der qualitative elektronenmikroskopische Befund, wobei man nach rein subjektiven Maßstäben zwischen der Zona glomerulosa der normalen Nebenniere einerseits und bei Cushing-Syndrom andererseits keine wesentlichen Strukturdifferenzen findet. Demgegenüber zeigen die Glomerulosazellen beim Conn-Syndrom auffällige Strukturdifferenzen, die vor allem in einer hochgradigen Verminderung der Liposomen mit Verkleinerung der Zellen und auffallend breiten Interzellularräumen zum Ausdruck kommen.

Vor allem das lichtmikroskopische Bild, das eine starke Verschmälerung der Zona glomerulosa des Falles zeigt, verleitet dazu, dies als Atrophie zu deuten. Demgegenüber zeigt jedoch ein Vergleich mit bekannten experimentellen elektronenmikroskopischen Untersuchungen, daß eine Verminderung der Liposomen Ausdruck einer gesteigerten Funktion sein kann. So fanden GIACOMELLI, WIENER und SPIRO (1965) bei Stimulation der Zona glomerulosa durch Kaliummangeldiät eine fortschreitende Abnahme der Lipidtropfen. Gleiche Befunde wurden von BOROWICZ (1965) und RHODIN (1971) nach Verabreichung von ACTH an den Zellen der Zona fasciculata beschrieben, während nach Hemmung der Corticoid-Ausschüttung durch Verabreichung von Dexamethason und durch Hypophysektomie die Menge der Liposomen anstieg. In allen zitierten elektronenmikroskopischen Untersuchungen ist die beschriebene Abnahme oder Zunahme der Liposomen nicht mit morphometri-

schen Methoden gesichert, so daß der Vergleich mit den hier beschriebenen Fällen nur unter Vorbehalten möglich ist. Von allen Untersuchern wird die Verminderung der Liposomen als Ausdruck der Hormonausschüttung gedeutet. Gleichzeitig wird übereinstimmend eine Vermehrung und Vergrößerung der Mitochondrien beschrieben.

Demgegenüber zeigt sich bei den hier vorliegenden Untersuchungen in den Glomerulosazellen bei Conn- und Cushing-Syndrom ein statistisch gesicherter Unterschied zur Zona glomerulosa der normalen Nebennierenrinde in der Mitochondrien/Zytoplasma-Relation, in dem die Glomerulosazellen der pathologisch veränderten Nebennierenrinde eine Linksverschiebung der Verteilungskurve aufweisen, was einer Verminderung der Mitochondrien entspricht.

Während von PROBST (1965) bei einem Fall von Conn-Syndrom die Zahl der Lysosomen in der Zona glomerulosa der extra-adenomatösen Nebenniere als vermehrt bezeichnet wird, zeigt sich bei der morphometrischen Analyse des hier beschriebenen Falles eine Verminderung der Lysosomen. Demgegenüber ist die Verminderung der Lysosomen in der Zona glomerulosa des Cushing-Syndromes weniger stark ausgeprägt.

Da beim Cushing-Syndrom die Verminderung der Zellorganellen/Zytoplasma-Quotienten für die einzelnen Zellorganellen weitgehend gleichmäßig erfolgt und eine Vergrößerung des relativen Zytoplasmavolumens morphometrisch nachweisbar war, kann man annehmen, daß die Verminderung der Zellorganellenvolumina zum großen Teil nur relativ ist durch Vermehrung des Zytoplasmavolumens. In diesem Sinne sprechen auch die

morphologischen Befunde. Beim Conn-Syndrom hingegen handelt es sich sicher um eine echte Abnahme der Organellenvolumina, da die elektronenmikroskopischen Abbildungen eine deutliche Verkleinerung der Zellen erkennen lassen.

In der Literatur wird die Struktur der Restrinde bei Aldosteron-produzierendem Adenom unterschiedlich beschrieben: Eine Reihe von Autoren fanden die Zona glomerulosa auffallend breit (BRODE u.Mitarb. 1962; BRÜCKE u.Mitarb. 1963; TONUTTI und BAYER 1963; HÄNZE u.Mitarb. 1966; ZIMMERMANN und KRACHT 1966; NEVILLE und SYMINGTON 1966; DHOM und STÄDTLER 1968). Eine verschmälerte atrophische Zona glomerulosa fanden PLAYOUST und BLACET (1961). Sehr unterschiedlich sind die Ansichten bei der Interpretation dieser Beobachtungen. TONUTTI und BAYER (1963) fassen die breite Zona glomerulosa als eine Teilerscheinung der regressiven Transformation auf. BRÜCKE u.Mitarb. (1963), DAVIGNON u. Mitarb. (1961), BRODE u.Mitarb. (1962), PROBST (1965) sowie NEVILLE und SYMINGTON (1966) sehen in ihr einen hyperplastischen Zustand. ZIMMERMANN und KRACHT (1966) sowie MIESCHER u.Mitarb. (1960) nehmen eine Atrophie der Zona glomerulosa an. DHOM und STÄDTLER (1968) konnten nachweisen, daß die Aktivität der 3-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase in der Zona glomerulosa sicher nicht erhöht ist und somit nicht für eine Überfunktion dieser Zone spricht. Nach PROBST (1965) scheinen dagegen die zahlreichen Lysosomen, die deutlich hervortretenden Nukleolen und zahlreiche freie Liposomen in den Glomerulosazellen für eine hohe Stoffwechselaktivität zu sprechen.

Der Vergleich der in dieser Arbeit erhobenen morphologi-

schen und morphometrischen Befunde zeigt in der Zona glomerulosa des Conn-Syndroms eine Verminderung aller Zellorganellen gegenüber der Zona glomerulosa der normalen Nebennierenrinde, ein Befund, der am ehesten als Zeichen der Aktivitätsminderung dieser Zellen zu deuten ist. Diese Auffassung wird auch von ZIMMERMANN und KRACHT (1966) vertreten, die der Meinung sind, daß die Rückbildung der Zona glomerulosa bei Conn-Syndrom auf einem Unterfunktionszustand des Renin-Angiotension II-Systems zu beziehen ist.

Eine vergleichende morphometrische Betrachtung der Zona fasciculata der normalen Nebennierenrinde mit der der hyperplastischen bei dem Conn-Syndrom und dem Adenom des Cushing-Syndroms ist nur beschränkt möglich, da die hyperplastische Zona fasciculata des Conn-Syndroms wegen der ungenügenden Zahl an auswertbaren Fotografien nicht zur morphometrischen Auswertung gelangte. Ein rein morphologischer Vergleich zeigt, daß in den Zellen der hyperplastischen Zona fasciculata des Conn-Syndroms keine qualitativen Unterschiede zur Zona fasciculata der normalen Nebenniere bestehen, und daß in den Fasciculatazellen des Conn-Syndroms vor allem keine Glomerulosastrukturen zu finden sind. Die morphometrische Analyse der Adenomzellen des Cushing-Syndroms zeigt eine Vermehrung der Liposomen gegenüber den Fasciculatazellen der normalen Nebennierenrinde. Diese elektronenmikroskopischen Befunde stützen die von ZIMMERMANN und KRACHT (1966) aufgrund lichtmikroskopischer Untersuchungen getroffene Feststellung, wonach der Spongiozyt das isomorphe und funktionell pluripotente Substrat des Nebennierenrindenadenoms im Zustand der Aktivität und Überfunktion repräsentiert.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit werden vergleichende elektronenmikroskopische und morphometrische Untersuchungen an einer normalen menschlichen Nebennierenrinde, an einer Nebennierenrinde mit diffuser Hyperplasie der Zona fasciculata (klinisch: Kombination zwischen Conn- und Cushing-Syndrom) und an einer Nebennierenrinde mit adenomatöser Hyperplasie der Zona fasciculata (klinisch: Reines Cushing-Syndrom) durchgeführt. 1. Für die morphometrischen Untersuchungen wurde die von SITTE (1965) angegebene Methode des Punktzählverfahrens angewandt. Rein morphologisch können zwischen der Zona glomerulosa der normalen Nebennierenrinde und der Zona glomerulosa des Cushing-Syndroms keine Unterschiede festgestellt werden, während die Zona glomerulosa des Falles mit einer Kombination zwischen Conn- und Cushing-Syndrom ausgeprägte Zeichen der Zellatrophie mit Verminderung der endokrinsekretorischen Funktion erkennen läßt. In Übereinstimmung mit der Literatur wird dieses Phänomen als Ausdruck einer Hemmung des Renin-Angiotensin II-Systems gedeutet. 2. Morphometrisch äußert sich dieser Befund in einer ausgeprägten Verminderung aller Zellorganellen, wobei mit dem Kruskal-Wallis-Test signifikante Unterschiede im Gehalt an Zellorganellen zwischen den 3 untersuchten Zonae glomerulosae zu erheben sind. Der elektronenmikroskopische Vergleich zwischen den Zellen der normalen Zona fasciculata und der hyperplastischen bei Conn-Syndrom läßt keine grundsätzlichen Unterschiede erkennen, vor allem zeigen sich in der letzteren

keine Glomerulosastrukturen. In dem Adenom bei Cushing-Syndrom dagegen steht morphologisch und morphometrisch die Vermehrung der Liposomen im Vordergrund.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ASWORTH, C.T., G.T. RACE and H.H. MOLLENHAUER:
Study on functional activity of
adrenocortical cells with electron
microscopy.
Amer.J.Path. 35, 425-437 (1959)
2. ATTARDI, G.A.:
Über neue, rasch auszuführende Ver-
fahren zur Zellgrößenmessungen.
Acta.anat. (Basel) 18, 177-194 (1953)
3. BACH, G.:
Kugelgrößenverteilung und Schnitt-
kreisverteilung; ihre wechselseiti-
gen Beziehungen und Verfahren zur
Bestimmung der einen aus der andren.
In: Quantitative Methoden in der
Morphologie.
Hrsg. v. E.R. Weibel und H. Elias,
Berlin-Heidelberg-New York 1967, S. 23
4. BAHR, G.F. und E.H. ZEITLER: Quantitative electron micros-
copy.
Lab.Invest. 14, 739-1340 (1965)
5. BOROWICZ, J.W.:
Some ultrastructural changes in adre-
nal cortical cells of rat after hypo-
physectomy and following ACTH admini-
stration.
Beitr.path.Anat. 132, 446-488 (1964)
6. BRODE, E., J.K. GRANF and T. SYMINTON: A biochemical and
pathological investigation of adrenal
tissues from patients with Conn's
Syndrome.
Acta endocr. (K'hvn) 41, 411-431 (1962)

7. BÜRKE, H., G. HIMMEL, A. PROBST, H. SCHLAMBERGER und K. WAGNER:
Primärer Hyperaldosteronismus bei bilateralen Nebennierenrindenadenomen.
Wien.Klin.Wschr. 75, 135-143 (1963)
8. CARR, J.:
The ultrastructure of the human adrenal cortex before and after stimulation with ACTH.
J.Path.Bact. 81, 101-106 (1961)
9. CERVOS-NAVARRO, J.:
Elektronenmikroskopischer Befund an zwei Conn'schen Adenomen der Nebennierenrinde.
Endokrinologie (Leipzig) 49, 35-51 (1965)
10. CHALKLEY, H.W.:
Method for quantitative morphologic analysis of tissues.
J.Nat.Cancer Inst. 4, 47-53 (1943)
11. CHALKLEY, H.W., J. CORNFIELD and H. PARK: A method for estimating volume - surface ratio.
Science 110, 295-297 (1949)
12. CHAYSS, F.:
Determination of relative volume by sectionnal analysis.
Lab. Invest. 14, 987-995 (1965)
13. CLAWSON, C.A., M. CARPENTER, P. VERNIER, F. HARTMANN and A. LAZAROW:
Volume ratio of mitochondria, nucleus and cytoplasm of a rat liver. Grid scan of electron micrographs compared with integrating stage scan of histologic slides (Abstr.).
J.Histochem.Cytochem. 6, 393 (1958)
14. DAVIGNON, J., G. TREMBLAY, W. NOWACZYNSKI, E. KOIW and J. GENEST:
Parallel biochemical and histochemical studies of an adrenocortical adenoma from a patient with primary aldosteronism.
Acta endocr. (K'hvn), 38, 207-219 (1961)

15. DELESSE, M.A.: Procédé mécanique pour déterminer la composition des roches
C.R.Acad.Sci. (Paris) 25, 544-545 (1847)
16. DELESSE, M.A.: Procédé mécanique pour déterminer la composition des roches.
Ann. mines 13, 379 (1848)
17. DHOM, G. und F. STÄDTLER: Morphologische Befunde an der Nennierenrinde bei primärem Aldosteronismus.
Virch.Arch.Abt. A Path.Anat. 345, 176-199 (1968)
18. FORD, H.C., L.W. BLÜEMLE, W.S. BLAKEMORE AND W.A. JEFFERS: Primary Aldosteronism.
Arch.Int.Med. 109, 55 (1962)
19. FREUDENBERG, K.: Grundriß der medizinischen Statistik.
Stuttgart, 1962
20. GIACOMELLI, F., J. WIENER und SPIRO: Cytological alterations related to stimulation of the zona glomerulosa of the adrenal gland.
J. Cell Biol. 26, 499-521 (1965)
21. GLAGOLEFF, A.A.: On the geometrical methods of quantitative mineralogic analysis of rocks.
Trans.Inst.Econ.Mineral. (Moskau) 59 (1933)
22. HAUG, H.: Die Treffermethode, ein Verfahren zur quantitativen Analyse im histologischen Schnitt.
Z.Anat.Entw.Gesch. 118, 302-312 (1955)
23. HAUG, H.: Probleme und die Methoden der Struktur-zählung im Schnittpräparat.
In: Quantitative Methoden in der Morphologie,
Hrsg. v. E.R. Weibel und H. Elias
Berlin-Heidelberg-New York: 1967, S. 58

24. HÄNZE, S., C.A. PIERACH, R. NEHER und F.W. KAHNT: Beitrag zur Klinik und Biochemie des primären Hyperaldosteronismus.
Klin.Wschr. 44, 1252 (1966)
25. HENNIG, A.: Fehler der Oberflächenbestimmung von Kernen bei endlicher Schnittdicke.
Mikroskopie 12, 7-11 (1957a)
26. HENNIG, A.: Volumen und Oberflächenmessung in der Mikroskopie.
Verh.anat.Ges. (Jena) 54, 254-265 (1957b)
27. HOLZMANN, K., R. LANGE: Zytologische Beobachtungen an der hyperplastischen Nebenniere des Menschen.
Z.Zellforsch. 69, 80-92 (1966)
28. LEVER, J.D.: Cytological studies on the hypophysectomical rat adrenal cortex: the alteration of its fine structure following ACTH administration and lowering the Na^+/K^+ ratio.
Endocr. 58, 163-180 (1956)
29. LEVER, J.D.: Physiologically induced changes in adrenocortical mitochondria.
J.Biophys.Biochem.Cytol.Suppl. 2, 313-318 (1956)
30. LOUD, A.V.: A method for the quantitative estimation of cytoplasmic structures.
J. Cell Biol., 15, 481-487 (1962)
31. LOUD, A.V., W.C. BARANY and B.A. PACK: Quantitative evaluation of cytoplasmic structures in electron micrographs.
Lab.Invest. 14, 966-1008 (1965)

32. MÖLBERT, E. und K. ARNESEN: Elektromikroskopische Untersuchungen zur Ultrastruktur der Nebennierenrinde der weißen Maus.
Beitr.path.Anat. 122, 31-56 (1960)
33. NEVILLE, A.M. und T. SYMINGTON: Pathology of primary aldosteronism.
Cancer (Philad.) 19, 1854-1868 (1966)
34. NUSSDORFER, G.G. und G. MAZZOCHI: Autoradiographic study of the incorporation of tritiated Cholesterol into Zona reticularis of the rat adrenal cortex.
Z.Zellforsch. 102, 205-213 (1969)
35. PLAYOUST, M.R. and. R.B. BLACKET: Primary hyperaldosteronism.
Med.J.Anat. 48, 249-257 (1961)
36. PROBST, A.: Elektronenmikroskopie der Nebennierenrinde bei primärem Aldosteronismus.
Beitr.path.Anat. 131, 1-21 (1965)
37. PROBST, A. und O. MÜLLER: Die Zonen der Nebennierenrinde der Ratte.
Z.Zellforsch. 75, 404-421 (1966)
38. PROBST, A.: Elektronenmikroskopie der Nebennierenrinde bei Hyperaldosteronismus.
Ztschr.Path. 107, 307 (1965)
39. RHODIN, J.A.G.: The ultrastructure of the adrenal cortex of the rat under normal and experimental conditions.
J.Ultrastruct.Res. 34, 23-71 (1971)
40. ROSIWAL, A.: Über geometrische Gesteinanalysen. Ein einfacher Weg zur ziffermäßigen Feststellung des Quantitativverhältnisses der Mineralbestandteile gemengter Gestein.
Verh.k.k.Geol.Reichsamt Wien 5, 143-175 (1898)

Herrn Dr. A. Schäfer danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit und für seinen Rat.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Scheidt für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Die hier beschriebenen Fälle wurden in der Abteilung für klinische Endokrinologie der II. Medizinischen Universitätsklinik beobachtet. Ich danke dem Abteilungsvorsteher, Herrn Professor Dr. C. Overzier, für die Überlassung der klinischen Daten.

Die Operationen wurden von Herrn Professor Dr. F. Kümmerle durchgeführt, dem ich für die Überlassung des Operationsmaterials danke.

VIII. LEBENSLAUF

Ich Ifeanyichukwu Felix UGWUNZE wurde am 25.5.1942 als Sohn des Anglican Church Pfarrer Hezekiah Ugwunze und seiner Frau Juliana Ugwunze in Oba/Nigeria geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Onitsha von 1948-1955. Dann trat ich in die Oberschule von Nkwerre ein, wo ich im Dezember 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Von 1962-1963 studierte ich an der Federal Science School Lagos vier Semester Physik, Chemie und Mathematik. Im Jahre 1964 studierte ich Chemie und Mathematik an der Universität of Nigeria.

Vom Sommer 1965 bis Dezember 1970 studierte ich Medizin in der Bundesrepublik Deutschland in Tübingen und Mainz, wo ich am 9.12.1970 nach insgesamt 11 Semestern mein Staatsexamen ablegte.

Vom 1.1. bis 31.3.1971 arbeitete ich als Medizinalassistent in der Universitäts-Kinderklinik Mainz.

Vom 1.4. bis 30.6.1971 nahm ich an einem Kursus über Tropenmedizin und Parasitologie am Bernhard Nocht Institut in Hamburg teil.

In der Zeit vom 1.7. bis 31.10.1971 arbeitete ich als Medizinalassistent in der Medizinischen Hochschule Hannover, Innere Abteilung. Zur Zeit bin ich an der Chirurgischen Abteilung des St. Josephs-Hospitals in Oberhausen als Medizinalassistent beschäftigt.

